

## Artigo de Revisão

**Determinação hemodinâmica do risco de fluxo turbulento sobre o cisalhamento aterosclerótico e endotelial em regimes de estenose de lúmen coronariano***Hemodynamic determination of risk turbulent flow on atherosclerotic and endothelial shear stress in coronary lumen stenosis regimes*

**Mario Henrique Quim Ferreira<sup>1</sup>, Beatriz Cheregati Fumagalli<sup>2</sup>, Ana Beatriz Teixeira<sup>3</sup>,  
Aristeu da Silveira Neto<sup>4</sup>, Leandro Kefalás Barbosa<sup>5</sup>**

Ferreira MHQ, Fumagalli BC, Teixeira AB, Silveira Neto A, Barbosa LK. Determinação hemodinâmica do risco de fluxo turbulento sobre o cisalhamento aterosclerótico e endotelial em regimes de estenose de lúmen coronariano / *Hemodynamic determination of risk turbulent flow on atherosclerotic and endothelial shear stress in coronary lumen stenosis regimes*. Rev Med (São Paulo). 2023 mar.-abr.;102(2):e-202735.

**RESUMO:** Introdução: O infarto agudo do miocárdio é considerado como uma das principais condições clínicas causadoras de mortes no mundo. Sua prevalência denota sua importância e diversos motivos podem culminar na obstrução repentina do lúmen coronariano. Objetivo: determinar a influência da tensão de cisalhamento para a detecção precoce de placas de ateroma sujeitas a riscos de ruptura ou erosão, tornando-se possível prever o infarto nestas situações. Metodologia: artigos foram selecionados nos bancos de dados PubMed, Lilacs, Medline, SciELO e Google Scholar, utilizando descritores DeCS e MeSH para homogeneizar os resultados. Por serem recentes as descobertas neste campo de estudo, não foram utilizados filtros para a pesquisa, empregando linearmente os mencionados artigos acima, para embasamento desta revisão. Resultados / discussão: Os modelos trazidos da mecânica dos fluidos associados a medidas químicas/biológicas de detecção por exames laboratoriais e de imagem têm apontado a tensão de cisalhamento patológica como um estímulo para lesão de placas de ateroma e consequente exposição à possibilidade de obstrução abrupta de lúmen coronariano. Conclusão: Muitos dos ensaios atuais vêm apontando para esse possível pilar de investigação, entretanto, diversas variáveis envolvem o tema, ainda sendo necessário um aprofundamento nos estudos teóricos e práticos para fortalecimento e mapeamento dos detalhes deste aspecto mecânico, em relação consequente ao infarto.

**Palavra-chave:** Cisalhamento; Turbilhonamento; Fluxo; Hemodinâmica; Infarto agudo do miocárdio; Coronária.

**ABSTRACT:** Introduction: Acute myocardial infarction is considered one of the main clinical conditions that cause death in the world. Its prevalence denotes its importance and several reasons can culminate in sudden obstruction of the coronary lumen. Objective: to determine the influence of shear stress for the early detection of atheromatous plaques at risk of rupture or erosion, making it possible to predict infarction in these situations. Methodology: articles were selected from the PubMed, Lilacs, Medline, Scielo and Google Scholar databases, using DeCS and MeSH descriptors to homogenize the results. As the discoveries in the field of study are recent, filters were not used for the research, linearly employing the articles mentioned above, to support this review. Results / discussion: The models brought from fluid mechanics associated with chemical/biological measurements of detection by laboratory and imaging tests have pointed to pathological shear stress as a stimulus for damage to atheromatous plaques and consequent exposure to the possibility of abrupt obstruction of coronary lumen. Conclusion: Many of the current essays have been pointing to this possible pillar of investigation, however, several variables involve the subject, still requiring a deepening in theoretical and practical studies to strengthen and map the details of this mechanical aspect, in relation to the consequent infarction.

**Keywords:** Shear; Turbulent; Flow; Hemodynamics; Acute myocardial infarction; Coronary.

1. Universidade do Oeste Paulista, Presidente Prudente/SP, Hospital Regional de Presidente Prudente/SP. <https://orcid.org/0000-0002-4771-8226>. Email: mhquim@hotmail.com
2. Universidade do Oeste Paulista, Presidente Prudente/SP. <https://orcid.org/0000-0002-6272-5934>. Email: bia.fumagal@hotmail.com
3. Universidade do Oeste Paulista, Presidente Prudente/SP. <https://orcid.org/0000-0003-1643-6717>. Email: anabeatrizteixeira@hotmail.com
4. Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia/MG. orcid: <https://orcid.org/0000-0002-1392-3758>. Email: aristeus@ufu.br
5. Hospital Regional de Presidente Prudente/SP. <https://orcid.org/0000-0002-5769-1231>. Email: drkefalas@gmail.com

**Endereço para correspondência:** Mario Henrique Quim Ferreira. Rua José Bongiovani, 700. Presidente Prudente, SP CEP: 19050-920. mhquim@hotmail.com

## INTRODUÇÃO

Ao observar o cenário das últimas décadas, a prevalência de eventos cardiovasculares vem se avolumando gradualmente, inclusive entre a população adulta jovem, visto que o infarto agudo do miocárdio (IAM) é a principal causa de morte no mundo<sup>1</sup>. Nos pacientes com obstrução abrupta da coronária por trombo, a erosão da placa de ateroma gera de 25 a 30%, enquanto a ruptura leva a 65% destes eventos<sup>2</sup>. Estudos atualizados consideram que o volume da placa de ateroma não está associado à ameaça de uma ruptura, como atribuído anteriormente, havendo, de forma ocasional, lesões de placas ocorrendo em locais de leve/moderada obstrução de lúmen<sup>3,4</sup>.

A importância deste achado está no fato de que pode não haver uma relação tão direta entre a presença de obstruções significativas (geralmente estenoses coronarianas > 50%<sup>4</sup>) e trombogênese local<sup>3,4</sup>. Pressupõe-se que pacientes com histórico oligo ou assintomáticos para evento anginoso podem também vir a desenvolver evento agudo de oclusão. Portanto, é passível de questionamento, se as etapas atuais de triagem, investigação e condutas baseadas principalmente em topografia da placa (local e percentual de obstrução), bem como o aporte nutricional pós-obstrutivo (reserva de fração de fluxo (FFR) e níveis perfusionais) são suficientes como meio de inquirição de risco para as coronariopatias.

Recentemente, os estudos têm registrado uma possível chave, que seria a peça ausente no quebra cabeça para otimização da investigação de risco em pacientes de doença arterial coronariana (DAC) crônica estável: o cisalhamento por turbilhonamento e a composição da placa de ateroma<sup>5</sup>.

## METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa de literatura sobre o avanço recente no uso de métodos investigativos para pacientes com angina estável ou por vezes assintomáticos, que manifestam a presença de placas de ateroma com risco de evolução para obstrução aguda de lúmen.

A pesquisa foi realizada nos bancos de dados PubMed, Lilacs, Medline, SciELO, Google Scholar, utilizando termos registrados em descritores como DeCS e MeSH: ischemia, infarction, shear stress, vortex, endotelial, atherosclerotic, além de suas respectivas traduções ao português. O operador booleano AND foi acrescentado como ferramenta para cruzar informações. Devido às recentes descobertas deste ramo de investigação na literatura, não houve filtro para data de publicação dos artigos ou do tipo de trabalho publicado.

O critério de inclusão foi sustentado por uma sequência de avaliações: título, resumo, resultado e conclusão. Se porventura, as ponderações contribuíssem consistentemente com a investigação desta revisão, na sua

totalidade, eram inclusas, então. Ademais, os trabalhos em que certos tópicos não eram convergentes ou quando citavam a tensão de cisalhamento para outras funções, excluía-se da busca. Houve a incorporação de 56 trabalhos colaborando para construção desta verificação.

Por se tratar de uma revisão narrativa, haja vista a recente vertente destes achados, no campo científico, esgotar as fontes de dados publicadas em torno deste tema não foi o enfoque, todavia, intencionou-se criar uma linha de investigação pautada em citações ao longo de cada tópico abordado, a fim de fomentar a ideia explorada nesta publicação.

## RESULTADOS

### Protocolos clínicos atuais

As condutas para pacientes com diagnóstico de síndromes coronarianas agudas (SCA), até a presente data, estão bem estabelecidas e a eficácia da intervenção nesses casos, já é comprovada de forma que garanta uma melhor sobrevida<sup>6</sup>. No entanto, para o paciente com DAC crônica estável, devido à grande quantidade de variáveis que atuam sobre a placa (topografia, percentual de obstrução, fluxo pós estenótica, estilo de vida do paciente, composição, medicações em uso, entre outros) torna mais difícil as análises de qual placa está sujeita à conduta intervencionista ou conservadora para uma prevenção de evento agudo<sup>7</sup>.

Alguns destes dados já foram elucidados estatisticamente, como a realização de políticas de procedimento de intervenção em massa sem avaliação funcional prévia, que não mostrou eficácia na sobrevida de médio a longo prazo, após 5 anos, se comparado a grupos expostos a protocolo intervencionista ou conservador<sup>8</sup>.

Dessa forma, as Diretrizes atuais buscam primeiramente realizar uma triagem dos pacientes com risco pré-teste para DAC (precordialgia, dislipidemia, história familiar precoce, índice tornozelo-braquial, escore de cálcio coronariano, entre outros). Após isto, há a realização de testes não invasivos, tais como eletrocardiograma (ECG) de esforço, ecocardiograma (ECO) de estresse, cintilografia miocárdica com estresse ou outros, são métodos que irão estratificar o risco cardiovascular do paciente<sup>9</sup>.

Após o processo inicial de triagem, as diretrizes possuem dois fomentos principais para avaliação de uma coronariopatia: regiões de perfusão (zonas inativas, FFR, entre outros) e anatomia da lesão<sup>9</sup> (complexidade da morfologia da lesão, local de obstrução, percentual de lúmen ocluído). As modalidades de exames não intervencionistas são variadas, sendo que cada qual utiliza de parâmetros em seus achados, cujo objetivo é descrever os dois pilares principais acima. Estas ferramentas intentam habitualmente diferenciar o paciente DAC de alto ou baixo risco para SCA e assim, estratificar onde e quando intervir<sup>9,10,11</sup>.

Para otimizar estas condutas, há por exemplo,

aplicações de testes de escore, cuja função é avaliarem a probabilidade de DAC, antes da realização de exames, como o DIAMOND-FORRESTER, HUBBARD ou MORISE, e a definição da gravidade da coronariopatia pós-teste, como o escore de DUKE, ATENAS ou SYNTAX. Este último auxilia na eleição de pacientes para cirurgia de revascularização ou intervenção coronariana percutânea (ICP) na DAC, em ramo de tronco coronária esquerda (TCE) ou doenças triarteriais. As variáveis analisadas são a localização, o número de artérias, o comprimento, a tortuosidade, o percentual de oclusão e o grau de calcificação<sup>12</sup>.

Por consequência, ao alinhar as informações, após utilizar os dados obtidos por exames e escores, as diretrizes mesclam estes dados para promover, quando há ou não a indicação de conduta medicamentosa, procedimentos de angioplastia por ICP ou cirurgias de revascularização miocárdica (CRM)<sup>9,13,14</sup>.

### Direcionamento por diretrizes base

Os pontos chave que geralmente são adotados pelas diretrizes, considerados ponderantes, para se determinar a conduta no risco da doença aterosclerótica em DAC crônica, passam frequentemente por: 1- eleição dos pacientes que se deve investigar doença coronariana (avaliação pré-teste); 2 - métodos que irão diagnosticar e estadiar a DAC; 3 - parâmetros de intervenção em cada situação. Enumerando algumas das principais diretrizes que tomamos como base de ações, temos as Diretrizes brasileiras, europeias e americanas, as quais, de forma sucinta, designam as seguintes condutas:

#### **Diretriz Brasileira de DAC Estável (2014)**

<sup>9</sup>= aplica o uso de algoritmos para identificar DAC em pacientes assintomáticos durante a triagem e sintomáticos na realização de escore pré-teste (como diamond/forrester). A classificação se baseia no padrão da dor, exame físico, história clínica, como tabagismo e no histórico familiar. Para considerar DAC significativa nesta Diretriz, são verificados, por exames não invasivos, critérios como a obstrução maior do que 70% em uma artéria epicárdica maior, a estenose superior a 50% em TCE proximal, vasos derradeiros ou área isquêmica do ventrículo esquerdo maior que 10%. Em pacientes com risco intermediário e alto (pre-teste) de terem DAC, orienta-se a investigação através de exames como Ultrassom<sup>15</sup>, ECG esforço, ECO de estresse, cintilografia miocárdica com estresse, tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM) cardiovascular e cateter (cineangiocoronariografia), para estratificar o risco de desenvolvimento para evento agudo cardíaco. Os pacientes classificados como alto risco são aqueles que cumpriram os critérios de questões funcionais (escore duke, contração miocárdica, fração de ejeção) ou nutrição tecidual (perfusional e isquemias);

#### **Diretriz Brasileira Sobre Intervenção**

**Coronariana Percutânea (2008)<sup>8</sup>** = relata que pacientes com doença coronariana estável têm indicação para ICP quando há angina limitante na rotina ou presença de definição isquêmica. A Diretriz mostra que o estudo Fame 2 destaca que a revascularização de placas que não geram isquemia tem se mostrado prejudicial. Uma outra análise no banco de dados do estado de Nova York demonstrou que em 4 anos, houve uma redução do número de IAM e mortalidades em pacientes sob ICP, quando comparados ao tratamento clínico. Porém, as Diretrizes apontam dificuldades em assegurar os resultados, até aquele momento publicados, devido à heterogeneidade de variáveis, uso de stents não farmacológicos ou farmacológicos de primeira geração, baixo poder amostral em algumas pesquisas, entre outros pontos;

**Sociedade Europeia Cardiologia (2021)<sup>16</sup>** = a Sociedade Europeia de Cardiologia e a Associação Europeia de Cirurgia Cardiorádica (ESC/EACTS) consideram esforços para evitar a alta quantidade de mortes por causa coronariana em adultos assintomáticos. Em geral, orienta-se utilizar sistemas de estimativa para DAC e se preenchido o alto risco, deve-se prosseguir a investigação com exames não invasivos e/ou invasivos, a depender do caso. Essa Diretriz ressalta que não há dados suficientes para descrever a conduta de pacientes assintomáticos com apenas exames positivos para obstrução. Os testes de investigação não invasivos, quando selecionados, são descritos como funcionais (a fim de verificar seções com isquemia) e anatômicos (determinação de lúmen)<sup>16-18</sup>. A FFR é uma ferramenta de auxílio de conduta na avaliação funcional para obstruções, quando o grau de estenose for intermediário (40 a 90% de obstrução em locais sem evidência isquêmica)<sup>17</sup>;

**Diretriz Americana Para Dor Torácica (2021)<sup>19</sup>** = a Diretriz Americana para dor torácica demonstra que a clínica direciona a investigação para DAC, a fim de avaliar a anatomia e a gravidade da isquemia. Os escores, na avaliação pré-teste para DAC crônica, podem prever se há baixo risco obstrutivo, fazendo com que os demais exames possam ser adiados. O escore de Calcificação da Artéria Coronariana (CAC) (obtido por TC em escore Agatston principalmente) tem sido um bom preditor adicional pré-teste para a patologia. Naqueles selecionados como risco intermediário/alto testes de diagnóstico, já ficam indicados: ECG de exercício, ECO de estresse, imagem de perfusão miocárdica por TC PET ou SPECT e RM cardiovascular. Para os de baixo risco, a indicação fica em ECG de estresse ou definição da CAC. Aqueles definidos como obstrução significativa, são eleitos para coronarioangiografia invasiva, que é proposta justamente em 4 situações: isquemia de moderada a severa, FFR <0,8, alto risco para DAC em CCTA (>50%) que geram anginas frequentes e inconclusão em testes de estresse.

**Diretriz de Revascularização da Artéria Coronariana (2021)<sup>20</sup>**: a Diretriz Americana mais recente

sobre revascularização define, como obstrução significativa, uma estenose  $\geq 50\%$  para doença de tronco esquerdo e de diâmetro  $\geq 70\%$ , estimada visualmente, para doença de tronco não esquerdo. O comprimento da lesão também tem sido considerado para traçar o grau de risco. Em DAC multiarteriais, o escore SYNTAX pode ser útil para classificar a lesão. Esta Diretriz elege como complicadores da DAC: a anatomia da lesão (como comprimento  $> 20$  mm, trifurcações, tortuosidades e bifurcações complexas), parâmetros funcionais (segmentos doentes distais a lesão), o grau de estenose/obstrução (oclusão total) e a calcificação irregular. Neste tocante, a lesão trombótica também é pontuada como um fator complexo.

Verifica-se, portanto, nas ditas Diretrizes, a ausência de citações para algumas variáveis que tem sido relevante nos estudos atuais para DAC crônica estável, tais como a tensão de cisalhamento, ou mesmo o detalhamento sobre a composição da placa de ateroma. A Diretriz Europeia destaca que em pacientes com DAC, situações de ocorrência de eventos isquêmicos agudos com desfecho fatal são documentadas com certa frequência, mesmo em pacientes previamente assintomáticos. Portanto, subentende-se ser uma interrupção abrupta de fluxo coronariano em um local com baixa obstrução prévia<sup>16</sup>. Apontando ainda para a importância da CRM e ICP, ambas ainda necessitam de mais estudos para esclarecer a sua correta indicação nessas variáveis, assim como o aprofundamento nas técnicas de biomarcadores e exames de imagem para rastreamento dos pacientes assintomáticos, porém, já portadores de DAC<sup>16</sup>.

### Métodos propostos para investigação do quadro coronariano

A relevância de analisar pacientes assintomáticos se evidencia na possibilidade do desenvolvimento de um evento agudo isquêmico em um portador de DAC crônica estável, sem alarme álgico<sup>21</sup>, elemento visto na prática clínica e literatura médica<sup>11</sup>. Para isso, os estudos têm visado qual exame e variável apontar como identificação de alto risco nestes pacientes.

Um fator de risco para instabilização de DAC e conversão em evento agudo são as tensões patológicas de cisalhamento, tanto pelo risco de ruptura, como erosão da placa, além da própria tensão de cisalhamento endotelial<sup>22</sup>. Essa tensão de cisalhamento depende de fatores de turbilhonamento de fluxo que, em regime pulsátil, geralmente são atreladas às variáveis conhecidas como número de Reynolds e número de Womersley<sup>23</sup>. Em 2013, Campbell e colaboradores foram considerados os primeiros a correlacionar a mecânica dos fluidos com as erosões de placas<sup>24,25</sup>.

No entanto, além da força tangente/paralela à placa gerar riscos, o padrão de placa exposta a esta pressão, também pode contribuir para facilitar a instabilidade dela. Um ponto importante, já de conhecimento médico, são

algumas características da placa ateromatosa, das quais sugerem o risco aumentado para trombogenicidade, como placas de baixa atenuação (característica lipídica  $< 30$  unidades housfield na TC), remodelamento positivo e manchas de calcificação<sup>26</sup> ou CAC<sup>19</sup>.

Algumas possíveis propostas de mapeamento coronariano em relação a essas duas variáveis de risco para instabilização de DAC são:

**Biomarcadores Biológicos e de Imagem:** como a doença aterosclerótica é a associação de um processo inflamatório ao acúmulo de colesterol, métodos de avaliação de sua cascata (E-selectina e P-selectina, interleucina-6 e fator de necrose tumoral alfa, proteína C reativa (PCR), fibrinogênio e amiloide sérica A) podem ser uma ferramenta de marcadores de risco cardiovascular. A PCR de alta sensibilidade, lipoproteína associada a fosfolipase A2 e o escore de cálcio da artéria coronariana, igualmente estão entre os estudos atuais<sup>21</sup>. A endotelina 1 tem sido um marcador estudado para avaliar a disfunção, a inflamação endotelial e os estágios iniciais de desenvolvimento de aterosclerose<sup>27</sup>;

**Ressonância Magnética:** a taxa de cisalhamento, através de considerações em carótidas, foi verificada pelo método não invasivo da RM. Neste modelo, uma definição espacial sub-milimétrica, com alta resolução temporal, foi obtida, gerando as informações cisalhantes ao longo de todo seguimento arterial, somado às variações do ciclo cardíaco<sup>28</sup>;

**Tomografia de Coerência Óptica:** esta ferramenta tem sido capaz de detalhar os componentes superficiais da placa, com uma resolução média de 10mm, incluindo as medições da espessura da capa fibrosa, a quantidade de lipídeo constituinte e até a infiltração de macrófagos<sup>29</sup>. Todos estes pontos podem auxiliar na determinação de um padrão de placa que esteja mais sujeita a lesão;

**Ultrassom Intravascular (IVUS):** não fornece uma avaliação funcional quanto ao grau de estenose, no entanto, pode ser útil para a avaliação anatômica da lesão em relação à composição da placa e ao tamanho do vaso<sup>15</sup>;

**Cálculo da Tensão de Cisalhamento Endotelial:** este critério físico, importado da mecânica dos fluidos, tem sido aplicado ao fluxo sanguíneo após estudos de engenharia hemodinâmica, através de ferramentas de cálculos de tensão-deformação de materiais e fluidodinâmica computacional<sup>14,30</sup>. A Equação de Navier Stoke, é um método que pode auxiliar no cálculo de tensão de cisalhamento coronariano<sup>31</sup>.

Neste contexto, seria possível ampliar a investigação dos pacientes demonstrando as variáveis de importância (topográfica e nutrição/fluxo pós estenose) e estendendo a um braço de análise, que segundo os novos estudos, tem se mostrado estratégico diante do quadro de risco de IAM em DAC estável: cálculo de cisalhamento endotelial por fluxo turbilhonado e tipo de placa sujeita aos riscos de ruptura.

## Tensão de cisalhamento por turbilhonamento de fluxo

A aplicação da engenharia hemodinâmica está progressivamente mais presente no estudo destes padrões e demonstra que o cisalhamento gerado por uma mudança repentina no fluxo produz uma força tangente<sup>22</sup>, a qual é capaz de produzir três riscos adicionais: a ruptura da placa de ateroma, a erosão da placa e a lesão de endotélio<sup>32</sup>.

As injúrias contra a placa, bem como a agressão ao endotélio, baseado na tríade de Virchow<sup>33</sup>, levam à exposição de fatores pró-trombóticos, que potencializam uma oclusão repentina de fluxo, em um local onde não necessariamente havia sintomatologia prévia ou obstrução significativa, podendo assim, elucidar a situação de penumbra onde, pacientes de baixo risco de IAM, com placas pequenas, mesmo por vezes sendo negativo em marcadores de confiabilidade como FFR, desenvolvem o evento agudo<sup>34</sup>. Este risco aparentemente está ligado a dois pontos principais: à tensão de cisalhamento não fisiológica e ao padrão de placa de ateroma mais suscetível a rompimentos.

A tensão de cisalhamento é classificada como fisiológica, alta ( $> 2,5$  Pa) e baixa ( $< 1$  Pa). Esta diferença de pressão gera impactos diferentes ao endotélio. A tensão de cisalhamento fisiológica, em movimentos uniformes (regime laminar), manifesta proteção contra eventos trombóticos. Em estudos onde há aterosclerose mais avançada, os locais com ruptura da placa estavam associados à tensão de cisalhamento alta ( $TC_A$ )<sup>22,35</sup>.

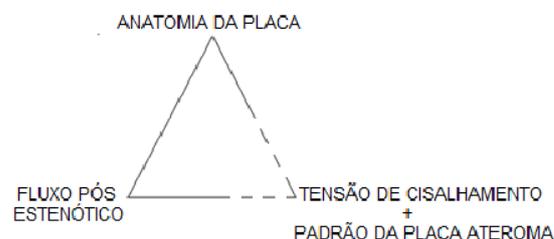
Trabalhos detalhados mostram que a  $TC_A$  gera aumento da necrose na placa, remodelamento expansivo, aumento da tensão, hemorragia intraplaquetária e núcleo necrótico. Além destes efeitos, a  $TC_A$  também aumenta a propensão trombótica do local por disfunção plaquetária. As situações provocadas por super alta  $TC_A$  (~15 a 20 Pa) ainda precisam de mais estudos pela literatura<sup>22</sup>. Trabalhos mostram que altos níveis de tensão de cisalhamento podem estar associados à vulnerabilidade da placa de ateroma. Ao adicionar as informações da tensão de cisalhamento proximal da placa aos valores de  $FFR < 0,8$ , tem sido possível prever de melhor forma o risco de desenvolvimento de infartos do miocárdio<sup>35</sup>.

Para as tensões de cisalhamento baixas ( $TC_b$ ), nos locais com distúrbios de fluxo, há regulação negativa para as vias vasculoprotetoras, em contrapartida da regulação positiva para as vias pró inflamatórias, pró aterogênicas e pró trombóticas<sup>22</sup>. Além deste ponto, a  $TC_b$  promove o aumento da permeabilidade do LDL ao espaço subendotelial. Isso provoca a atração de células inflamatórias, enfraquecendo a parede arterial e propiciando o afinamento da capa fibrosa, o que torna a placa mais propensa a rupturas<sup>22</sup>.

Estes novos estudos têm apontado substancialmente que o risco coronariano de infarto não se relaciona apenas com o percentual de obstrução e com o fluxo nutricional

pós-estenótico (em sua maioria medido pelo FFR), eles sugerem uma possível tríade de

análise, sendo que o tripé também envolve o cisalhamento<sup>18,36</sup>, junto ao padrão de placa exposta a esta pressão (Figura 1).



**Figura 1** - Possível tríade das variáveis relacionadas ao risco obstrução coronariana

Este risco teórico em criar uma obstrução por trombogênese é então estimulado por associação entre a vertente química e física, vindos tanto da base fisiopatológica supracitada, como alicerçada em leis da mecânica dos fluidos. Dessa forma, a aterosclerose diminui a seção livre transversal para o fluxo sanguíneo, o que gera o aumento da velocidade do fluxo, com conseqüente turbulência e cisalhamento. Estas suposições criam dois riscos principais: o aumento de cisalhamento em paredes arteriais, bem como a formação de entalhos em placas de ateroma que possam produzir coágulos em vasos que gerariam infarto<sup>37</sup>.

Ao avaliarmos as atuais Diretrizes sobre o tema, percebemos uma aparente ausência de relatos que consideram os princípios físicos, construídos pela engenharia hemodinâmica em movimentos caóticos de fluxo, como um potencial risco trombogênico por cisalhamento em placas ou endotélio. Criando-se uma ponte entre estes lados, temos estudos atuais que descrevem a importância deste item como um risco para pacientes com DAC estável.

## DISCUSSÃO

### Determinação teórico-experimental de cisalhamento por turbilhonamento

O princípio físico que embasa este conceito engloba um conjunto de variáveis de dinâmica de pulsação, questões endócrinas/hormonais do processo, maleabilidade de placa e endotélio, dentre outros. No entanto, a base genérica importada da mecânica dos fluidos para este evento pode ser adaptada em torno da perda de carga localizada como tubo de Venturi, bocal ou tubo de orifício, adaptando a diferença pela geometria das singularidades obstrutivas da placa.

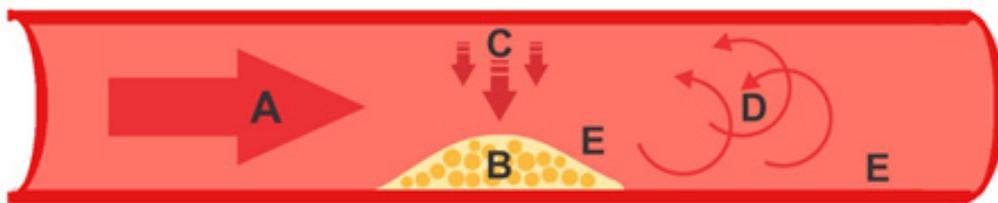


Figura 2 - demonstrativo teórico sobre escoamento turbulento pós placa ateroma

A história do fluxo em uma coronária com placa compreende o escoamento laminar (A), que ao tocar a placa de ateroma depositada no endotélio (B), gera perda de carga (C) e mudança na conformação do escoamento (D), projetando tensões de cisalhamento ao endotélio ou sobre a própria placa (E)<sup>37</sup> (Figura 2).

A perda de carga localizada, notada pela diferença na equação Bernoulli<sup>38</sup> (Equação 1), é um dos pontos críticos, no qual a barreira gerará mudança do padrão do fluxo (laminar-turbulento). Um dos pontos que enfatiza isso é o fato de que o número de Reynolds (Re) é inversamente proporcional ao diâmetro da vazão, portanto, durante a placa, isto pode elevar o Re, levando à transição do fluxo (Equação 2). Fisicamente, a equação de Bernoulli para fluidos reais demonstra que a perda de carga localizada dissipa esta mudança de forma diretamente proporcional ao quadrado da velocidade, visto pela equação de Darcy-Weisbach (Equação 3)<sup>38,39,40,41</sup>. Com isso, pela segunda lei de Newton, esta possível mudança da velocidade (aceleração) pode estabelecer um aumento de força, potencializando assim, a tensão de cisalhamento.

**Equação 1:**

$$\frac{V_1^2}{2.g} + \frac{\rho_1}{\gamma} + Z_1 = \frac{V_2^2}{2.g} + \frac{\rho_2}{\gamma} + Z_2 + \Delta H$$

**Equação 2:**

$$\left. \begin{aligned} R_e &= \frac{\rho.V.D}{\mu} \\ V &= \frac{Q}{A} = \frac{4.Q}{\pi.D^2} \end{aligned} \right\} \rightarrow R_e = \frac{4.\rho.Q}{\mu.\pi.D}$$

**Equação 3:**

$$\frac{V_1^2}{2.g} + \frac{\rho_1}{\gamma} + Z_1 - \left( \frac{V_2^2}{2.g} + \frac{\rho_2}{\gamma} + Z_2 \right) = \Delta H$$

$$\frac{V_1^2}{2.g} + \frac{\rho_1}{\gamma} + Z_1 - \left( \frac{V_2^2}{2.g} + \frac{\rho_2}{\gamma} + Z_2 \right) = K.\frac{V_2^2}{2.g}$$

Posto isso, quando há formação da garganta de estenose, ocorrem mudanças na conformação do fluxo laminar - turbilhonado, perda de carga e tensão de cisalhamento. É possível verificar por projeções computacionais (Figura 3), que a hemodinâmica cria zonas de alta pressão de cisalhamento no ápice da placa, bem como diminui a tensão a jusante da mesma, tendo relatos da literatura que os dois tipos de tensões expõem a placa a riscos de erosão<sup>31</sup> e gatilho de ruptura<sup>18,36</sup>.

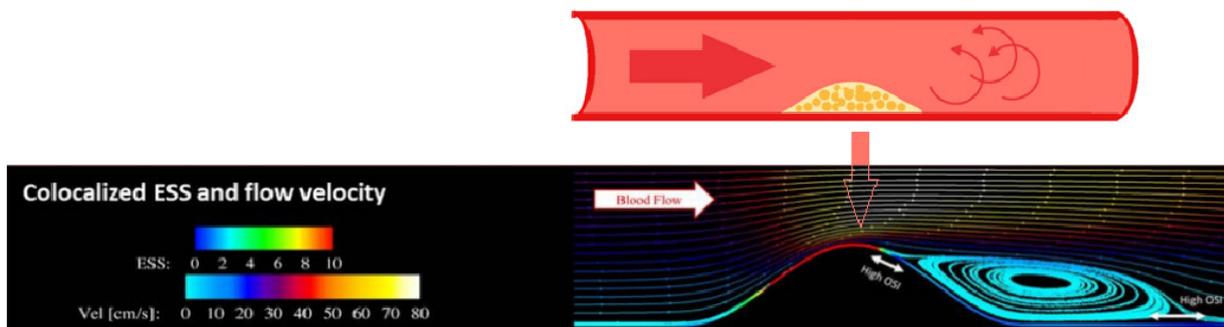


Figura 3 - Esquemática coronária com placa de ateroma e seu equivalente a uma projeção computacional fluidodinâmica (Imagem original adaptada, pertencente ao texto de Gijssen F. et al<sup>31</sup>).

**Tensão de cisalhamento como variável pró trombótica**

Nos últimos anos, busca-se demonstrar quais são

as placas de alto risco em uma DAC que possam levar a um evento agudo<sup>42</sup>. Até então, a modalidade descrita pelas Diretrizes se debruça, principalmente sobre a morfologia

e local em que ela se encontra. Quimicamente, tem sido proposto que tensões fisiológicas de cisalhamento liberam sinais ateroprotetores, enquanto as  $TC_B$  se correlacionam com vias pró-aterogênicas e progressão da placa e a  $TC_A$  está relacionada à redução do tecido fibroso, aumento do centro necrótico e conteúdo de cálcio da placa<sup>43</sup>, podendo culminar com SCA<sup>42</sup>. O cisalhamento é capaz de ativar o canal iônico PIEZO1, iniciando uma sinalização que leva à abertura de TRPV4, que é responsável pela elevação sustentada de cálcio gerando eventos patológicos nas células endoteliais<sup>44</sup>.

Outro ponto, é que trabalhos mostram que a  $TC_A$  acontece no ápice da estenose, onde a taxa de cisalhamento pode auxiliar na adesão de plaquetas e nas formações trombóticas, ocluindo completamente este lúmen<sup>45</sup>. Para isso ocorrer, sugere-se que, as altas tensões de cisalhamento apresentam relação com a própria ativação plaquetária e o consequente efeito pró-trombótico<sup>46</sup>.

Existe, também, o risco mecânico de erosões de placa, responsável por 20 a 40% das mortes súbitas coronarianas. Este se diferencia da ruptura por acontecer uma lesão superficial, estando mais vinculado ao padrão de placa com abundante quantidade de células musculares lisas e pequeno centro lipídico, advindos de distúrbios turbulentos de fluxo provenientes de estreitamentos agudos, que geram erosões superficiais com decorrente formação de trombo e eventos vasculares<sup>47,48</sup>. Reiteradamente se sugere, que tanto a tensão de cisalhamento alta, quanto a baixa, podem originar a erosão<sup>49,50</sup>.

Já a ruptura da placa com subsequente trombogênese é o mecanismo mais importante para formação de SCA sendo que, os estudos têm mostrado que uma elevada tensão de cisalhamento apresenta a possibilidade de se relacionar à ruptura de placa coronariana<sup>36</sup>. Nesta circunstância, a identificação precoce de placas em iminência de ruptura é necessária para diminuir a morbimortalidade cardíaca<sup>51</sup>. Muito destes avanços são fomentados na evolução tecnológica dos estudos, como do IVUS ou da tomografia de coerência ótica<sup>52,53</sup>, que têm sido ferramentas eficazes no entendimento *in-vivo* destes achados.

Variáveis ramificadas da tensão de cisalhamento, como o gradiente espacial alto, indicam o valor associado

à ruptura da placa de ateroma, enquanto as variáveis como o índice de cisalhamento oscilatório, gradiente espacial e o próprio estresse de cisalhamento relacionam-se com a erosão da placa, podendo auxiliar ainda mais no entendimento do mecanismo pré-lesão<sup>54,53</sup>.

Desvendar a patogênese da agressão à placa é um passo para compreensão da SCA<sup>55</sup>. Portanto, as análises evidenciam que o risco se dá pela associação de uma tensão de estresse maior que a resistência da placa<sup>8</sup>, sendo a tensão de cisalhamento capaz de ser o gatilho de risco simultâneo nos processos químicos de aterogênese, mudanças na conformação estrutural, bem como riscos mecânicos que culminam na erosão e ruptura<sup>47,56</sup>.

## CONCLUSÃO

A tensão de cisalhamento é um princípio físico que acontece tangencial a região de impacto e sua aplicabilidade na hemodinâmica e a reologia do fluxo são fundamentos complexos. Considerando a evolução dos métodos de análise coronariana, expande-se as perspectivas no âmbito avaliativo sobre o padrão da tensão e os riscos que esta força estabelece.

Até o momento, estes estudos salientam pontos de ativação química que a tensão patológica pode suscitar, tanto na aterogênese, como na mudança da propriedade da placa de ateroma, tendendo-a conduzir a um maior risco de rompimentos. A própria ação mecânica sobre o endotélio, capaz de expor o conteúdo subendotelial, é um fator pró-trombogênico.

Tendo em vista que ainda há a necessidade de mais estudos que apontem todos os detalhes de risco do fluxo turbilhonado, diante uma placa de ateroma, analisando o número de Reynolds crítico, padrão comportamental de placas instáveis, valores de pressão de cisalhamento, além das próprias variáveis biológicas ligadas ao paciente, como os níveis pressóricos, lipídicos, a viscosidade sanguínea e outros, conclui-se que este ponto pode, no futuro, estar entre uma das variáveis presentes nas Diretrizes para consideração de placas de alto risco. Assim, a análise de risco do fluxo turbilhonado pode ser uma nova ferramenta capaz de predizer quando intervir, a fim de minimizar casos de SCA decorrentes da DAC estável.

**Participação dos autores:** *Ferreira MHQ*: revisão final de todo o texto, auxílio na construção do texto, auxílio na tradução do texto, avaliação das modelagens de fórmulas matemáticas relacionadas ao caso, determinação do título; *Fumagalli BC*: participação na construção do texto, participação na tradução do texto; *Teixeira AB*: participação na construção do texto, participação na tradução do texto; *Sampaio Neto S*: avaliação da física e das modelagens de fórmulas matemáticas relacionadas ao caso da parte matemática e de engenharia da mecânica dos fluidos. *Barbosa LK*: avaliação biológica das demonstrações de mecânica dos fluidos e caracteres ateroscleróticos, aplicabilidade quanto a hemodinâmica, avaliação atual das diretrizes hemodinâmicas.

## REFERÊNCIAS

- Dattoli-García CA, Jackson-Pedroza CN, Gallardo-Grajeda AL, Gopar-Nieto R, Araiza-Garygordobil D, Arias-Mendoza A. Infarto agudo de miocárdio: revisión sobre factores de riesgo, etiología, hallazgos angiográficos y desenlaces en pacientes jóvenes. Arch Cardiol Méx. 2021;91(4):485-492. doi: 10.24875/ACM.20000386.
- McElroy M, Kim Y, Niccoli G, Vergallo R, Langford-Smith A, Crea F, et al. Identification of the haemodynamic environment permissive for plaque erosion. Sci Rep. 2021;11(1):1-10. doi:

- 10.1038/s41598-021-86501-x
3. Santos VM, Leite RGM, Daameche LNA, Mariotto WLC, Monte GU. Síndrome coronariana aguda sem obstrução significativa: relato de caso. *Brasília Med.* 2019;56:8-10. doi: 10.5935/2236-5117.2019v56a03.
  4. Santana GF. A Importância da ressonância magnética cardiovascular na avaliação do paciente com suspeita de síndrome coronariana aguda e coronariografia normal. *Arq Bras Cardiol.* 2014;27(1):7-17. doi: 10.5935/2318-8219.20140003.
  5. Lee KY, Chang K. Understanding vulnerable plaques: current status and future directions. *Korean Circ J.* 2019;49(12):1115-1122. doi: <https://doi.org/10.4070/kcj.2019.0211>
  6. Ferreira MHQ, Fumagalli BC, Camargo PR, Garcia AE, Andrade Parisi L, Silva PH, Rosa TS. Analysis of pharmacological interaction and morphine efficacy in patients with acute coronary syndrome: systematic review. *Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paulo.* 2019;251-257.
  7. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, Bangalore S, O'Brien SM, Boden WE, et al. Initial invasive or conservative strategy for stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2020;382(15):1395-1407. doi: 10.1056/NEJMoa1915922.
  8. Feres F, Costa RA, Siqueira D, Costa JR, Chamié D, Staico R, et al. Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia e da Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista sobre intervenção coronária percutânea. *Arq Bras Cardiol.* 2017;109:1-81. <https://doi.org/10.5935/abc.20170111> .
  9. Cesar LA, Ferreira JF, Armaganijan D, Gowdak LH, Mansur AP, Bodanese LC, et al. Diretriz de doença coronária estável. *Arq Bras Cardiol.* 2014;103:1-59. doi: <https://doi.org/10.5935/abc.2014S004>
  10. Hacker M, Rieber J, Schmid R, Lafougere C, Tausig A, Theisen K, et al. Comparison of Tc-99m sestamibi SPECT with fractional flow reserve in patients with intermediate coronary artery stenoses. *J Nucl Cardiol.* 2005;12:645-654.
  11. Takamura K, Fujimoto S, Kondo T, Hiki M, Kawaguchi Y, Kato E, et al. Incremental prognostic value of coronary computed tomography angiography: high-risk plaque characteristics in asymptomatic patients. *J Atheroscler Thromb.* 2017;24(11):1174-1185. doi: <https://doi.org/10.5551/jat.39115>.
  12. Storti FC, Uchida A, Moffa P. Escores: como, onde e por quê utilizá-los? *Derc.* 2008;41:10-15. Disponível em: <https://derc.org.br/wp-content/uploads/2021/07/DERC-1-2008-REVISTA-INTEGRAL-No-41.pdf>
  13. Mendes LCM, Lopes RW, Cerci RJ, Brandão SCS. Síndrome coronariana crônica: o que esperar da investigação e da conduta após o ischemia? *ABC Imagem Cardiovasc.* 2020;33(1):e000E2. doi: 10.5935/2318-8219.20200004
  14. Eslami P, Tran J, Jin Z, Karady J, Sotoodeh R, Lu MT, et al. Effect of wall elasticity on hemodynamics and wall shear stress in patient-specific simulations in the coronary arteries. *J Biomech Eng.* 2020;142(2). doi: 10.1115/1.4043722
  15. Banach M, Serban C, Sahebkar A, Mikhailidis DP, Ursoniu S, Ray KK, et al. Impact of statin therapy on coronary plaque composition: a systematic review and meta-analysis of virtual histology intravascular ultrasound studies. *BMC Med.* 2015;13(1):1-21. doi: <https://doi.org/10.1186/s12916-015-0459-4>
  16. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C. ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: the Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2020;41(3):407-477. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>.
  17. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2019;40(2):87-165. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394>.
  18. Giannopoulos AA, Zhao S, Chatzizisis YS. Rupture of a stenotic thin-cap fibroatheroma in an area of low endothelial shear stress: implication for mechanism of acute coronary syndromes. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2018;19(8):950-951. doi: <https://doi.org/10.1093/ehjci/jey045>.
  19. Gulati M, Levy PD, Mukherjee D, Amsterdam E, Bhatt DL, Birtcher KK, et al. AHA/ACC/ASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR guideline for the evaluation and diagnosis of chest pain: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78(22):187-285. doi: 10.1161/CIR.0000000000001029.
  20. Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, Bates ER, Beckie TM, Bischoff JM et al. ACC/AHA/SCAI guideline for coronary artery revascularization: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(2):21-129. doi: 10.1161/CIR.0000000000001039.
  21. Degrell P, Sorbets E, Feldman LJ, Steg PG, Ducrocq G. Screening for coronary artery disease in asymptomatic individuals: Why and how? *Arch Cardiol Dis.* 2015;108(12):675-682. doi: <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2015.10.001>.
  22. Samady H, Molony DS, Coskun AU, Varshney AS, De Bruyne B, Stone PH, et al. Risk stratification of coronary plaques using physiologic characteristics by CCTA: focus on shear stress. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2020;14(5):386-393. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcct.2019.11.012>.
  23. Vargas M, Argenta MA. Uma representação do fluxo sanguíneo pulsátil em artérias ou veias usando lattice Boltzmann. *Rev Bras Ensino Física.* 2015;37(4):4304-4316. doi: <https://doi.org/10.1590/S1806-11173741959>.
  24. Franck G. Role of mechanical stress and neutrophils in the pathogenesis of plaque erosion. *Atherosclerosis.* 2021;318:60-69. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.11.002>
  25. Campbell IC, Timmins LH, Giddens DP, Virmani R, Veneziani A, Rab ST, et al. Computational fluid dynamics simulations of hemodynamics in plaque erosion. *Cardiovasc Eng Technol.* 2013;4(4):464-473. doi: 10.1007/s13239-013-0165-3

26. Motoyama S, Kondo T, Sarai M, Sugiura A, Harigaya H, Sato T, et al. Multislice computed tomographic characteristics of coronary lesions in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(4):319-326. doi: 10.1016/j.jacc.2007.03.044.
27. Theodoro LCM, Federige MAF. A utilização da endotelina-1 como marcador de risco cardiovascular. *Atas Ciênc Saúd.* 2013;1(3):1-14. Disponível em: <https://revistaseletronicas.fmu.br/index.php/ACIS/article/view/560>
28. Carvalho JL, Nayak KS. Medição de taxa de cisalhamento intravascular por meio de ressonância magnética. *CBEB UNB.* 2008;1-4. Disponível em: [http://www2.ene.unb.br/joaoluiz/pdf/cbeb2008\\_0974\\_cisalhamento.pdf](http://www2.ene.unb.br/joaoluiz/pdf/cbeb2008_0974_cisalhamento.pdf)
29. Filho EM, Chamié D, Chaves ÁJ, Abizaid A. Utilização da Tomografia de Coerência Ótica na Abordagem de Lesão Intermediária em Paciente com Síndrome Coronariana Aguda. *Rev Bras Cardiol Invas.* 2014;22:188-193. doi: <https://doi.org/10.1590/0104-1843000000032>
30. Herrero MVDO, Wutzow WW, Costa AMDS. Modelagem, simulação e análise de esforços hemodinâmicos em um vaso sanguíneo com aterosclerose. 2019. Repos Dig Unicesumar. Disponível em: <http://rdu.unicesumar.edu.br/handle/123456789/3337>.
31. Gijssen F, Katagiri Y, Barlis P, Bourantas C, Collet C, Coskun U, et al. Expert recommendations on the assessment of wall shear stress in human coronary arteries: existing methodologies, technical considerations, and clinical applications. *Eur Heart J.* 2019;40(41):3421-3433. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz551>.
32. Andreou I, Antoniaadis AP, Shishido K, Papafaklis MI, Koskinas KC, Chatzizisis YS, et al. How do we prevent the vulnerable atherosclerotic plaque from rupturing? Insights from in vivo assessments of plaque, vascular remodeling, and local endothelial shear stress. *J Cardiovasc Pharmac Ther.* 2015;20(3):261-275. doi: 10.1177/1074248414555005.
33. Godoy JMPD. Fatores de risco e eventos trombóticos. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2009;31:122-122. doi: <https://doi.org/10.1590/S1516-84842009000300002>.
34. Tufaro V, Safi H, Torii R, Koo BK, Kitslaar P, Ramasamy A, Wall shear stress estimated by 3D-QCA can predict cardiovascular events in lesions with borderline negative fractional flow reserve. *Atherosclerosis.* 2021;322:24-30. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.02.018.
35. Kumar A, Thompson EW, Lefieux A, Molony DS, Davis EL, Chand N, et al. High coronary shear stress in patients with coronary artery disease predicts myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(16):1926-1935. doi: 10.1016/j.jacc.2018.07.075.
36. Fukumoto Y, Hiro T, Fujii T, Hashimoto G, Fujimura T, Yamada J, et al. Localized elevation of shear stress is related to coronary plaque rupture: a 3-dimensional intravascular ultrasound study with in-vivo color mapping of shear stress distribution. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(6):645-650. doi: 10.1016/j.jacc.2007.10.030
37. Paz C, Suárez E, Gil C, Cabarcos A. Numerical simulation of the fluid-structure interaction to evaluate the stress in arteries with atheromas. In: 11th National Congress on Experimental Mechanics, 2018;923-932. Available from: [https://paginas.fe.up.pt/~tem2/Proceedings\\_TEMM2018/data/papers/7398.pdf](https://paginas.fe.up.pt/~tem2/Proceedings_TEMM2018/data/papers/7398.pdf)
38. Bezerra ALC. Análise do campo de pressão através de estenose [Tese]. Natal: Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN; 2022; Disponível em: <https://repositorio.ufrn.br/handle/123456789/46291>
39. Vilanova LC. Mecânica dos fluidos. Santa Maria; 2011. Disponível em: [https://www.ufsm.br/app/uploads/sites/413/2018/11/12\\_mecanica\\_fluidos.pdf](https://www.ufsm.br/app/uploads/sites/413/2018/11/12_mecanica_fluidos.pdf)
40. Damasceno LGA. Programa de análise de troca térmica e perda de carga em tubulações pré-dimensionadas. 2022. Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/handle/11449/217076>
41. Teles GC. Aferição dos valores dos comprimentos equivalentes utilizados na determinação da perda de carga localizada. 2014. Disponível em: <https://dspace.unipampa.edu.br/handle/riui/1677>.
42. Eshtehardi, P, Brown AJ, Bhargava A, Costopoulos C, Hung OY, Corban MT, et al. High wall shear stress and high-risk plaque: an emerging concept. *Internat J Cardiovasc Imaging.* 2017;33(7):1089-1099. doi: 10.1007/s10554-016-1055-1
43. Corban MT, Eshtehardi P, Suo J, McDaniel MC, Timmins LH, Rassoul-Arzrumly E, et al. Combination of plaque burden, wall shear stress, and plaque phenotype has incremental value for prediction of coronary atherosclerotic plaque progression and vulnerability. *Atherosclerosis.* 2014;232(2):271-276. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.11.049>.
44. Swain SM. Piezo1 acts upstream of TRPV4 to induce pathological changes in endothelial cells due to shear stress. *J Biol Chem.* 2021;296. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.RA120.015059>.
45. Bark Liddle RA, Jr DL, Ku DN. Platelet transport rates and binding kinetics at high shear over a thrombus. *Biophys J.* 2013;105(2):502-511. doi: 10.1016/j.bpj.2013.05.049.
46. Kim HO, Kim CJ, Kurihara O, Thondapu V, Russo M, Yamamoto E, et al. Angiographic features of patients with coronary plaque erosion. *Int J Cardiol.* 2019;288:12-16. doi:10.1016/j.ijcard.2019.03.039.
47. Sameshima N, Yamashita A, Sato S, Matsuda S, Matsuura Y, Asada Y. The values of wall shear stress, turbulence kinetic energy and blood pressure gradient are associated

- with atherosclerotic plaque erosion in rabbits. *J Atheroscler Thromb*. 2014;21(8):831-838. doi: <https://doi.org/10.5551/jat.23093>.
48. Sumi T, Yamashita A, Matsuda S, Goto S, Nishihira K, Furukoji E. Disturbed blood flow induces erosive injury to smooth muscle cell-rich neointima and promotes thrombus formation in rabbit femoral arteries. *J Thromb Haemost*. 2010;8(6):1394-1402. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.03843.x>.
49. Yamamoto E, Thondapu V, Poon E, Sugiyama T, Fracassi F, Dijkstra J, et al. Endothelial shear stress and plaque erosion: a computational fluid dynamics and optical coherence tomography study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(2):374-375. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.07.024>.
50. Giannopoulos AA, Antoniadis AP, Croce K, Chatzizisis YS. Erosion of Thin-Cap Fibroatheroma in an Area of Low Endothelial Shear Stress. *J Am Coll Cardiol Intv*. 2016;9(8):77-78. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2016.01.011>
51. Thondapu V, Bourantas CV, Foin N, Jang IK, Serruys PW, Barlis P. Biomechanical stress in coronary atherosclerosis: emerging insights from computational modelling. *Eur Heart J*. 2017;38(2):81-92. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv689>.
52. Vergallo R, Papafaklis MI, D'Amario D, Michalis LK, Crea F, Porto I. Coronary plaque erosion developing in an area of high endothelial shear stress: insights from serial optical coherence tomography imaging. *Coron Artery Dis*. 2019;30(1):74-75. doi: [10.1097/MCA.0000000000000673](https://doi.org/10.1097/MCA.0000000000000673).
53. Bulant CA, Blanco PJ, Talou GM, Bezerra CG, Lemos PA, Feijóo RA. A head-to-head comparison between CT-and IVUS-derived coronary blood flow models. *J Biomech*. 2017;51:65-76. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2016.11.070>.
54. Thondapu V, Mamon C, Poon EK, Kurihara O, Kim HO, Russo M, et al. High spatial endothelial shear stress gradient independently predicts site of acute coronary plaque rupture and erosion. *Cardiovasc Res*. 2021;117(8):1974-1985. doi: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa251>.
55. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;140(11):596-646. doi: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000678>.
56. Fahed AC, Jang IK. Plaque erosion and acute coronary syndromes: phenotype, molecular characteristics and future directions. *Nature Rev Cardiol*. 2021;18(10):724-734. doi: <https://doi.org/10.1038/s41569-021-00542-3>.

Recebido: 21.09.2022

Aceito: 23.02.2023